

**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHAREL EM NUTRIÇÃO**

**AMANDA RAQUEL NICOL ALVES DE CASTRO
DANIELLE MUNIQUE DE BRITO VIEIRA**

**UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS
NO CONTROLE DO DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**MOSSORÓ
2023**

**AMANDA RAQUEL NICOL ALVES DE CASTRO
DANIELLE MUNIQUE DE BRITO VIEIRA**

**UTILIZAÇÃO DOS PROBIÓTICOS
NO CONTROLE DA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Artigo Científico apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador(a): Profa. Dra. Jovilma Maria Soares de Medeiros.

MOSSORÓ
2023

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

C355u Castro, Amanda Raquel Nicol Alves de.
Utilização de probióticos no controle do diabetes mellitus
tipo 2 / Amanda Raquel Nicol Alves de Castro; Danielle
MunIQUE de Brito Vieira. – Mossoró, 2023.

24 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Jovilma Maria Soares de Medeiros.
Artigo Científico (Graduação em Nutrição) – Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Diabetes mellitus tipo 2. 2. Microbiota intestinal. 3.
Probióticos. I. Vieira, Danielle MunIQUE de Brito. II. Medeiros,
Jovilma Maria Soares de. III. Título.

CDU 613.2:616.379-008.64

**AMANDA RAQUEL NICOL ALVES DE CASTRO
DANIELLE MUNIQUE DE BRITO VIEIRA**

**UTILIZAÇÃO DOS PROBIÓTICOS
NO CONTROLE DA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Artigo Científico apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovada em ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Jovilma Maria Soares de Medeiros – Orientador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Prof. Ma. Heloisa Alencar Duarte – Avaliador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Profa. Ma. Lissa Melo Fernandes de Oliveira – Avaliador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

UTILIZAÇÃO DOS PROBIÓTICOS NO CONTROLE DA DIABETES MELLITUS

USE OF PROBIOTICS IN THE CONTROL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

AMANDA RAQUEL NICOL ALVES DE CASTRO
DANIELLE MUNIQUE DE BRITO VIEIRA

RESUMO

O diabetes mellitus é uma doença crônica não transmissível que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Dessa forma, alguns estudos mostraram efeitos benéficos dos probióticos na população com diabetes mellitus tipo 2 que contribuíram na melhora da microbiota intestinal, reduzindo a inflamação, aumentando a resposta à insulina e reduzindo os danos às células beta pancreáticas. Diante disso, o objetivo do estudo foi analisar de que forma a intervenção com o uso de probióticos auxilia na modulação da microbiota intestinal e assim, na redução dos marcadores inflamatórios do diabetes mellitus tipo 2. Os estudos identificaram quais probióticos são utilizados e seus impactos na terapia da doença. Portanto, para o presente estudo, foi feito um levantamento bibliográfico por meio de uma revisão integrativa da literatura. Para a coleta de dados, foram pesquisados artigos nas bases de dados Scielo e Pubmed. Após a busca, os títulos dos trabalhos selecionados foram lidos e analisados de acordo com o tema escolhido. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Depois dos trabalhos selecionados, verificou-se que os grupos que fizeram uso de cepas sozinhos ou em conjunto com outros probióticos tiveram uma consequente melhora nos parâmetros da diabetes mellitus tipo 2, dentre eles, a redução de forma significativa dos valores de HOMA-IR e HbA1c, melhora na sensibilidade à insulina, trazendo uma melhor qualidade de vida aos pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Dessa forma, o uso de probióticos contribui para a modificação da microbiota intestinal e proporciona diversos benefícios antioxidantes, metabólicos e anti-inflamatórios para indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Ademais, diminuem a permeabilidade intestinal e aumentam a sinalização da insulina, melhorando eficientemente marcadores bioquímicos, como insulina, glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, além de reduzir a inflamação hepática.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2; microbiota intestinal; probióticos.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic, non-communicable disease that affects millions of people around the world. Thus, some studies have shown beneficial effects of probiotics in the population with type 2 diabetes mellitus, which contributed to improving the intestinal microbiota, reducing inflammation, increasing the response to insulin and reducing damage to pancreatic beta cells. Therefore, the objective of the study was to analyze how intervention with the use of probiotics helps in modulating the intestinal microbiota and thus, in reducing the inflammatory markers of type 2 diabetes mellitus. The studies identified which probiotics are used and their impacts on disease therapy. Therefore, for the present study, a bibliographical survey was carried out through an integrative literature review. For data collection, articles were searched in the Scielo and Pubmed databases. After the search, the titles of the selected works were read and analyzed according to the chosen theme. Then, the inclusion and exclusion criteria were applied. After the selected studies, it was found that the groups that used strains alone or in conjunction with other probiotics had a consequent improvement in the parameters of type 2 diabetes mellitus, among them, a significant reduction in HOMA-IR and HbA1c, improves insulin sensitivity, bringing a better quality of life to patients with type 2 diabetes mellitus. Therefore, the use of probiotics contributes to the modification of the intestinal microbiota and provides several antioxidant, metabolic and anti-inflammatory benefits for individuals with type 2 diabetes mellitus. Furthermore, they reduce intestinal permeability and increase insulin signaling, efficiently improving biochemical markers, such as insulin, fasting blood glucose, HbA1c, HOMA-IR, in addition to reducing liver inflammation.

KEYWORDS: Type 2 diabetes mellitus; intestinal microbiota; probiotics.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença crônica não transmissível (DCNT), que atinge milhões de pessoas no mundo. Definido como um distúrbio metabólico caracterizado por uma hiperglicemia constante, os principais tipos de diabetes são: o tipo 1 e o tipo 2. O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune, que tem como característica a deficiência na produção de insulina, requerendo a sua administração diária.

Ademais, no diabetes tipo 2, encontra-se a persistência do quadro de inadequação da produção insulínica e resistência a esse hormônio, sendo esse tipo de maior prevalência, atingindo cerca de 90% a 95% dos casos. Ele é decorrente tanto de fatores relacionados à síndrome metabólica, como dislipidemia e hipertensão arterial, como de histórico familiar, obesidade, estilo de vida, idade, diabetes mellitus gestacional e diagnóstico de pré-diabetes¹.

Dessa forma, os principais sintomas dos dois tipos de diabetes são: poliúria, polidipsia e polifagia, mas o paciente também pode apresentar queixas de perda de peso, alterações na visão e fadiga, além da fome constante². O tratamento tradicional para diabetes mellitus se dá por meio medicamentoso associado a mudanças na alimentação e no estilo de vida, de maneira em geral.

Desse modo, é imprescindível que, com o aumento do número de casos de diabetes, os pesquisadores tentem buscar formas alternativas que possam ajudar no controle e no manejo dessa doença, melhorando assim a qualidade de vida dessa população. Uma delas é o uso de probióticos como forma de reduzir os seus marcadores laboratoriais. Nesse viés, com os avanços dos estudos, vêm sendo observados efeitos benéficos do uso de probióticos para a população com diabetes mellitus, demonstrando correlação do intestino com a doença. Ademais, os probióticos são um conjunto de cepas de microrganismos vivos, capazes de agir na melhora da microbiota intestinal, atuando na redução da sua hiperpermeabilidade e no aumento de bactérias benéficas do indivíduo, levando-o a possivelmente alcançar um quadro de eubiose intestinal³.

Considerando a prevalência de diabetes mellitus no mundo, estudos vêm relacionando o aparecimento de doenças metabólicas e o microbioma intestinal, inclusive o diabetes. Larsen e colaboradores⁴ afirmam que existe uma alteração na microbiota intestinal de pessoas diagnosticadas com diabetes mellitus. Em vista disso, há um crescimento com relação ao interesse por maneiras de se conseguir a modulação desse microbioma. Diante disso, o objetivo deste trabalho é analisar de que forma a intervenção

com o uso de probióticos auxilia na redução dos marcadores inflamatórios no diabetes mellitus tipo 2, identificando quais probióticos são utilizados e quais seus impactos na terapia da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus é uma doença crônica que afeta aproximadamente 171 milhões de pessoas no mundo, com a estimativa de que esses números dobrem até o ano de 2030⁵. Atualmente, o diabetes pode ser dividido em quatro tipos: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos de DM⁶.

No diabetes mellitus tipo 2 existe uma redução na captação de glicose pelas células hepáticas, adiposas e musculares, devido ao quadro de resistência à insulina. Com isso, o organismo produz insulina, mas suas células não conseguem utilizá-la de forma adequada, contribuindo para o estado de hiperglicemia constante e a níveis altos de insulina na corrente sanguínea⁷.

Os pacientes portadores de diabetes mellitus devem ter um controle glicêmico de forma individualizada de acordo com cada situação clínica. Dessa forma, os parâmetros de avaliação mais indicados são: a hemoglobina glicada (HbA1c) e a glicemia de jejum ou 2 horas após a alimentação⁶. Frequentemente, encontra-se associado à síndrome metabólica, caracterizada por um quadro de resistência à insulina, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial⁸.

Neste viés, devido ao controle insatisfatório da doença na maior parte do mundo, além do controle medicamentoso, a principal forma de controle glicêmico e metabólico da doença se encontra na mudança do estilo de vida. A prática de exercício físico, a dietoterapia individualizada e a ingestão de alimentos ricos em fibras solúveis e insolúveis são fundamentais para o manejo metabólico, controle glicêmico e para a melhora no trânsito gastrointestinal, contribuindo assim para o melhor controle patológico⁷. Além dessas estratégias, existem diversas adjuvantes sendo estudadas para o controle glicêmico, dentre elas, destaca-se o uso de probióticos no tratamento e controle do DM2.

2.2 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal, anteriormente denominada de flora, é definida como um conjunto de microrganismos que colonizam esse órgão. Esses microrganismos encontram-se localizados entre o lúmen intestinal e a mucosa, onde são variáveis ao longo do trato digestório⁹. O intestino é um órgão muito importante para o sistema imunológico,

pois uma microbiota saudável auxilia na digestão, produz vitaminas, absorve nutrientes, como também diminui a proliferação de agentes patógenos, por intermédio de exclusão competitiva¹⁰. Ele atua como barreira contra a translocação bacteriana, entrada de substâncias nocivas ou agentes patogênicos e melhora também a imunidade local^{11, 12}. Diante disso, a alteração na microbiota intestinal pode causar vários problemas, um deles é o desequilíbrio que vem despertando a atenção nos últimos tempos, chamado de disbiose intestinal, que vem sendo relacionada com várias doenças^{11, 13}.

A microbiota intestinal desempenha um papel muito importante nas alterações metabólicas inflamatórias relacionadas ao diabetes mellitus. Alguns estudos mostram que o que contribui para o desenvolvimento do quadro de diabetes mellitus tipo 2 é uma microbiota intestinal alterada que levará ao crescimento da permeabilidade intestinal e da resposta imune da mucosa. Esse aumento da permeabilidade intestinal junto com a susceptibilidade aos antígenos microbianos está correlacionado com a resistência à insulina e à endotoxemia metabólica^{14, 15, 16}.

A endotoxemia metabólica é ocasionada por uma molécula pró-inflamatória presente na parede de bactérias gram-negativas em amplo reservatório na microbiota intestinal, chamada lipopolissacarídeo(LPS)¹⁷. Assim, essa molécula se liga ao receptor toll-like das células, principalmente às do sistema imune, desencadeando várias vias de sinalização pró-inflamatórias, como NFK-B e proteínas quinases ativadas pela MAPK, promovendo, assim, a ativação de genes que codificam proteínas envolvidas na resposta inflamatória, como TNF-a, IL-6, MCP-1¹⁸. Ademais, as quinases presentes na via MAPK podem induzir a resistência à insulina por meio de diversos mecanismos, levando a um quadro de hiperglicemia crônica. Logo, uma dieta rica em lipídios pode aumentar a permeabilidade intestinal e reduzir a expressão das tight-junctions, além de aumentar a formação dos quilomícrons, fazendo com que o LPS atravesse a microbiota intestinal e chegue ao sistema circulatório, desencadeando a endotoxemia metabólica e, conseqüentemente, a um quadro de resistência à insulina e posteriormente ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2¹⁸

2.3 PROBIÓTICOS

Os probióticos são microrganismos vivos capazes de promover benefícios à saúde, quando administrados em quantidades adequadas¹⁹. Os probióticos mais utilizados são: *Bifidobacterium Lactobacillus*, que contribuem para a melhoria da microbiota,

controlando o crescimento de bactérias nocivas. Eles fortalecem o sistema imune, mantendo a função da barreira executada pela microbiota intestinal²⁰. O consumo de probióticos mostrou-se capaz de aumentar a quantidade de bactérias benéficas no intestino, diminuindo a permeabilidade intestinal ao lipopolissacarídeo, atenuando a resposta inflamatória sistêmica, reduzindo a resistência insulínica e os possíveis danos causados às células beta pancreáticas²¹.

Alguns autores enfatizam o consumo de probióticos como fator de controle do diabetes mellitus relacionado a efeitos positivos na microbiota intestinal dos indivíduos portadores dessa doença, ajudando no metabolismo dos carboidratos, diminuindo os efeitos contrários da hiperglicemia crônica, aumentando a sensibilidade à insulina das células-alvo, gerando assim o controle da glicemia. Esse consumo tem ações imunomodulatórias, anti-inflamatória, antioxidantes e a modificação da expressão de determinados genes presentes no diabetes^{22, 23}. Os probióticos são encontrados no mercado através de preparações farmacêuticas na forma de cápsula ou sachês. Existem também os naturais, que são encontrados em leite fermentado, iogurte, diversos tipos de queijos, alimentos de origem vegetal fermentados, entre outros, podendo existir em sua composição um conjunto de microrganismos ou apenas um microrganismo²⁴.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado a partir de um levantamento bibliográfico, por meio de uma revisão integrativa da literatura, cujo método é mais amplo e inclui a literatura empírica e teórica, como também estudos com diversas abordagens metodológicas. Tem como principal objetivo sintetizar e reunir os estudos realizados sobre um determinado tema, gerando uma conclusão, com base nos resultados evidenciados em cada estudo, mas que analisem problemas similares ou idênticos. Esses estudos são explorados de forma sistemática em relação à sua finalidade, métodos e materiais, possibilitando que o leitor analise o conhecimento pré-existente sobre o tema pesquisado²⁵.

O levantamento dos periódicos foi feito nas seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (Scielo) e National Library of Medicine (PubMed). Foram utilizados, para a busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa, respectivamente: probióticos, diabetes mellitus, disbiose e microbiota intestinal, *probiotic*, *prebiotic*, *intestinal microbiota*, *diabetes*, *gastrointestinal microbiome*, combinados entre si utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”. Essas estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1 – Estratégias de buscas para a seleção dos artigos

| Base de dados | Estratégias de busca |
|---------------|---|
| PubMed | probiotic AND diabetes OR diabetic AND Intestinal Microbiota OR Gastrointestinal Microbiome |
| Scielo | probiotic AND Intestinal Microbiota OR diabetes |

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023)

Para esta pesquisa, foram utilizados estudos publicados entres os anos de 2013 e 2023. Os critérios de inclusão foram: artigos originais publicados a partir de 2013, ensaios *in vitro*, ensaios clínicos e revisão de literatura, que avaliaram o efeito da suplementação

de probióticos em pessoas com diabetes mellitus tipo 2. Já os critérios de exclusão foram: artigos que não apresentavam textos completos, artigos que fugiam do tema proposto ou com administração de probiótico associado a outra suplementação e artigos pagos.

Para a seleção e o levantamento dos artigos que foram utilizados, foi desenvolvido um formulário em que constam as informações importantes sobre o trabalho de forma organizada e facilitada para melhor compreensão (Apêndice 1).

Para a coleta de dados, os artigos foram buscados nas bases do Scielo e do Pubmed. Após a busca, os títulos dos trabalhos encontrados foram lidos para análise, de acordo com a temática escolhida. Ademais, foram lidos os resumos e aplicados critérios de inclusão e exclusão. Assim, os trabalhos que se encaixaram na temática foram selecionados para análise na íntegra.

A análise dos dados provenientes dos artigos foi apresentada em quadros, nos quais constam as informações mais relevantes sobre a temática do uso de probióticos no tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

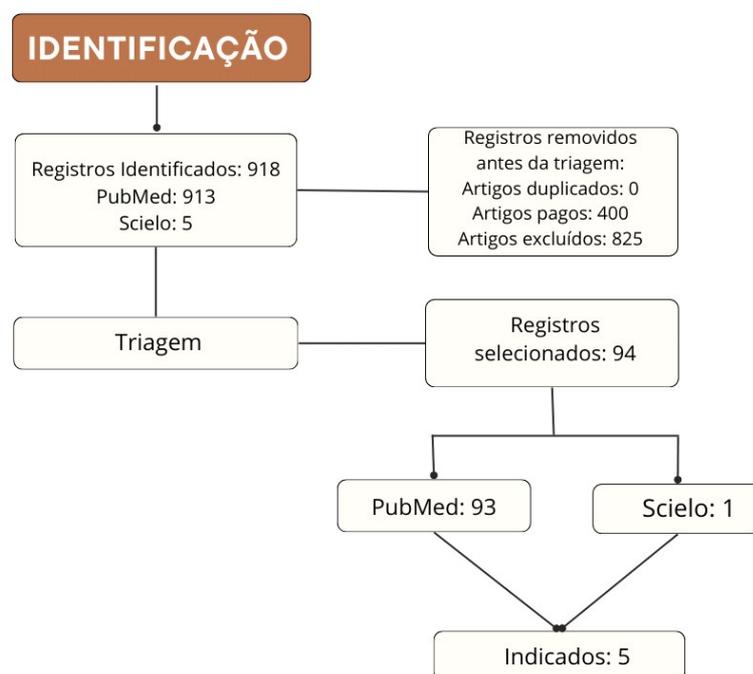
Em relação aos aspectos éticos, o presente estudo não foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com a Resolução nº 466, de 11 e 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS)²⁶. Entretanto, todos os dados abordados na revisão respeitaram os preceitos éticos no que se refere a zelar pela legitimidade das informações coletadas, sigilo de informações e privacidade quando se fizer necessário, tornando os resultados desta pesquisa públicos.

Os custos necessários à execução deste trabalho foram assumidos pelas próprias pesquisadoras, que estavam cientes de suas responsabilidades quanto às despesas provenientes da execução desta pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A construção dos resultados presentes neste artigo utilizou como base a busca literária nas duas bases de dados anteriormente citadas, as quais se mostraram imprescindíveis para a compreensão sobre a abrangência da temática e a gama de benefícios que o uso dos probióticos pode promover aos pacientes com diabetes mellitus tipo 2. No total, foram encontradas 918 produções literárias. Destas, somente cinco tiveram como origem a base de dados Scielo, dos quais, somente uma foi relevante para esta discussão. Entretanto, na base de dados Pubmed, foram encontrados 913 artigos, produzidos de forma crescente, entre os anos 2013 e 2023, elucidando o engajamento acadêmico voltado à saúde nutricional dos pacientes com diabetes mellitus. Dentre a gama de artigos anteriormente descritos, 94 deles foram considerados pertinentes ao tema (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de pesquisa



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023)

Com todos os critérios aplicados, chegou-se a um total de 14 estudos, que apresentaram os efeitos de cepas probióticas no manejo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados encontrados são apresentados no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2 – Trabalhos selecionados sobre cepas probióticas utilizadas no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2

| REFERÊNCIA | CEPAS PROBIÓTICAS | PRINCIPAIS RESULTADOS |
|---|--|---|
| Wang <i>et al.</i> ²⁷ | 14 cepas probióticas: <i>Lactobacillus Planarum</i> , <i>Lactobacillus Helveticus</i> , <i>Lactobacillus Lactis</i> , <i>Lactobacillus Pentosus</i> , <i>Lactobacillus Paracasei</i> , <i>Lactobacillus Paracasei sbusp.tolerans</i> , <i>Lactobacillus Mucosae</i> , <i>Lactobacillus Rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus Harbinensis</i> e <i>Lactobacillus hilgardii</i> , <i>Issatchenkia orientalis</i> , <i>Candida ethanolica</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i> e <i>pichia membranifaciens</i> | ↓ -Glicemia jejum, HbA1c, AVC da glicose, TG, CT, LDL-C, inflamação nas células pancreáticas, formação de esteatose hepática, níveis de E-coli, LPS, ácido acético e inflamação. ↑- Peptídeo C, ácido propiônico e butírico, melhora funcional da barreira intestinal, secreção de GLP 1 e insulina. |
| Kesika <i>et al.</i> ²⁸ | <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. lactis W51</i> , <i>B. lactis W52</i> , <i>Acidophilus W37</i> , <i>L. brevis W63</i> , <i>L. casei W56</i> , <i>L. salivarius W24</i> , <i>Lactococcus lactis W19</i> , <i>Lactococcus lactis W58</i> (<i>Ecologic Barrier</i>). | ↓ -Nível de endotoxinas circulantes, glicemia plasmática de Jejum, Triglicerídeos, HOMA-IR, insulina, Colesterol Total, marcadores inflamatórios(Fator de Necrose Tumoral- α e Interleucina-6) e Proteína C Reativa. ↑Adiponectinas |
| | <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> e <i>B. infantis</i> | Melhora de níveis de PCR e perfil lipídico |
| | <i>L. reuteri ADR-1</i> e <i>L. reuteri ADR-3</i> | Melhorou composição do microbioma fecal. ↑ Carga fecal de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> . |
| Kesika <i>et al.</i> ²⁸ ; Zhai <i>et al.</i> ²⁹ | <i>Symbter</i> (<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Propionibacterium</i> e <i>Acetobacter</i>) | TNF- α e IL-1 beta. |
| | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM | ↑ Índice de sensibilidade à insulina, diversidade microbiana intestinal e |

| | | |
|-------------------------------------|---|--|
| | | níveis de DCA séricos and Their Roles in Type 2 Diabetes. |
| | <i>Lactobacillus casei 431</i> | ↓ insulina, resistência à insulina e fetuína-A. |
| Zhai <i>et al.</i> ²⁹ | <i>Lactobacillus acidophilus</i> KLDS1.0901 | Melhora da função da barreira intestinal, supressão de respostas inflamatórias hepáticas e no cólon. |
| | <i>Lactobacillus Casei</i> CCFM419 | ↑ produção de Ácidos graxos de Cadeia curta(SCFA) e GLP-1. ↓ Marcadores pró-inflamatórios. |
| | <i>Lactobacillus Casei</i> | ↑ produção de SCFA e GLP-1 e PYY. |
| | <i>Akkermansia muciniphila</i> | Melhora função hepática. ↓ Estresse oxidativo e inflamação. |
| Nam <i>et al.</i> ³⁰ | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> LRCC5314(HK-LRCC5314) | ↓ estresse; ↓estresse induzido pelo frio. ↓ ganho de peso corporal, o peso do tecido adiposo (pescoço, subcutâneo e epididimal). ↓ níveis de glicose em jejum. ↓ fatores pró-inflamatórios. |
| Marques <i>et al.</i> ³¹ | <i>Lactobacillus, Bifidobacterium, Pediococcus e Lactococcus, Bacillus, Rhizopus, Leveduras, Akkermansia muciniphila e Clostridium butyricum.</i> | ↑ melhores parâmetros de DM2 após o tratamento. ↑ tolerância à glicose. ↑ melhora do estado inflamatório. ↓ absorção gástrica de glicose. ↓ gliconeogênese. |

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023)

De acordo com Wang *et al.*²⁷ os probióticos desempenham diversas funções metabólicas, antioxidantes e anti-inflamatórias no organismo humano. O estudo realizado em Xinjiang, na China, isolou 14 cepas de probióticos do leite de camelo fermentado. Os probióticos eram ofertados em diferentes dosagens para os camundongos db/db macho. As 14 cepas probióticas ofertadas em alta dosagem incluem 1x UFC/ml das 10 cepas de *Lactobacillus* e as 4 cepas de levedura. Ademais, a baixa dosagem de probióticos consiste em 1xUFC/ml das mesmas 14 cepas. Dessa forma, a suplementação de probióticos teve como resultados em nível de marcadores bioquímicos a redução de glicemia de jejum, da hemoglobina glicada (HbA1c) e da curva glicêmica (AUC). Além disso, a redução de Colesterol Total (CT), triglicerídeos e LDL-C e aumento significativo dos níveis de GLP-1 e insulina no plasma. Ainda, a regulação dos níveis de *E. coli* no intestino e a redução dos níveis de Lipopolissacarídeos (LPS) nas fezes, melhorando a ação da barreira intestinal.

Assim, os resultados obtidos no estudo supramencionado mostraram que a suplementação trouxe benefícios pancreáticos, como restauração da arquitetura do pâncreas e a redução da infiltração de células inflamatórias nesse órgão. Em consequente, a suplementação conseguiu atuar na redução de vesículas lipídicas no tecido hepático, inibindo a formação da esteatose hepática. Em referência às alterações renais, foram observados benefícios quanto à reversão de histopatologias anormais no tecido, atuando de forma eficiente na saúde do indivíduo com diabetes mellitus tipo 2.

Com isso, de acordo com Kesika *et al.*²⁸, os probióticos podem ser considerados agentes atuantes na terapia de diversas patologias, tendo ênfase especialmente nas doenças de cunho metabólico e gastrointestinal. Dessa forma, os estudos trazidos no seu trabalho trouxeram diversas cepas probióticas para mostrar a eficácia da sua terapia no diabetes mellitus tipo 2. Assim, na suplementação com *Ecologic Barrier*, que continha a mistura de cepas probióticas (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 e *Lactococcus lactis* W58) na dosagem de 25 bilhões de células/grama, foi relatado que a suplementação a curto prazo (12 semanas) trouxe como resultado a melhora dos valores de HOMA-IR, colesterol total, HDL, insulina e alguns marcadores inflamatórios, como TNF- α , IL-6 e PCR, além do aumento nas concentrações de adiponectinas.

Ademais, ainda nos estudos mostrados por Kesika *et al.*²⁸, a suplementação com a mistura de cepas de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum* e *B. infantis* na dosagem de 10/10 UFC, por dia, não trouxe benefícios de ação nos valores de HOMA-

IR, QUICK , proteína C reativa e perfil lipídico. Porém, foram observados alguns resultados nos valores de HbA1c e insulina de jejum. Os autores supracitados relataram que determinadas cepas de *L. reuteri ADR-1* e *L. reuteri ADR-3* trouxeram diversos benefícios intestinais, como o aumento na carga de lactobacillus e bifidobacterium no intestino, além dos benefícios bioquímicos, como a redução da HbA1c, colesterol total e níveis de pressão arterial. Porém, não foi relatada eficiência na redução do quadro inflamatório e melhora na ação antioxidante do organismo dos indivíduos.

Ainda de acordo com Kesika *et al.*²⁸ e Zhai *et al.*²⁹, a suplementação com Symbiter contendo 14 cepas com diferentes concentrações de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* e o gênero *Acetobacter*, realizada durante 8 semanas, demonstrou diversos benefícios para os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Dentre eles, a redução de forma significativa dos valores de HOMA-IR e HbA1c nos pacientes que responderam aos probióticos. Além disso, houve uma melhora na sensibilidade à insulina, trazendo benefícios na melhora da qualidade de vida e na saúde dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Porém, não houve redução dos marcadores inflamatórios, exceto o TNF- α e IL-1B.

De acordo com Zhai *et al.*²⁹ e Kesika *et al.*²⁸, em um estudo feito com 46 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, dividido em 2 grupos, dos quais um ingeriu placebo e outro – UFC de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, durante o período de 12 semanas, foi observado que os pacientes que receberam o probiótico tiveram melhora da sensibilidade à insulina e na diversidade da microbiota intestinal, porém, não houve redução dos níveis de HbA1c. Ademais, um estudo parecido foi realizado em iranianos com diabetes mellitus tipo 2 submetidos à suplementação com *Lactobacillus casei* 431®, durante 8 semanas. Os indivíduos tiveram como resultado a redução do quadro de resistência à insulina, nos níveis de glicemia de jejum e insulina. Além de terem apresentado aumento na ação antioxidante do organismo e na sensibilidade à insulina, com a melhora dos níveis de SIRT1.

Ainda segundo Zhai *et al.*²⁹, foram estudados os benefícios da suplementação dos *Lactobacillus acidophilus* KLDS1.0901, que atuaram na melhora da microbiota intestinal e na supressão de mecanismos inflamatórios no tecido hepático e no cólon. Foi relatado outro estudo utilizando os *Lactobacillus casei* CCFM419, que atuaram na melhora da produção de GLP-1 e dos ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), além da redução da inflamação do organismo. Também foi estudado o tratamento com *Akkermansia muciniphila*, demonstrando melhora funcional do fígado, redução de estresse oxidativo

da inflamação em ratos com diabetes mellitus tipo 2. Ademais, foi também constatado que os *Lactobacillus casei* aumentam a produção de ácidos graxos de cadeia curta, a secreção de GLP-1 e Peptídeo-Y.

Buscando relação semelhante, Nam *et al.*³⁰, ao investigarem o mecanismo subjacente voltado melhora dos níveis de estresse provocados pelo probiótico *Lactiplantibacillus plantarum HK-LRCC5314* e da sua consequente interação com a flora intestinal, puderam constatar que, embora as composições intestinais presentes nos grupos trabalhados fossem diferentes, não necessariamente seriam maléficos. Pelo contrário, uma maior diversidade na flora intestinal se mostrou intrinsecamente associada à melhoria do sistema imunológico.

Além disso, Nam *et al.*³⁰ trouxeram ainda que o *Lactiplantibacillus plantarum HK-LRCC5314* possui direta relação com a redução do processo inflamatório do tecido adiposo, da resistência à insulina, bem como a diminuição da intolerância à glicose, sendo este último contrastado apenas com a tolerância à glicose nos casos de obesidade associada ao diabetes mellitus tipo 2. Ainda, pode ser observada uma redução da permeabilidade intestinal bem como efeitos benéficos acerca da obesidade e efeitos antidiabéticos, comprovando que a administração de *Lactiplantibacillus plantarum HK-LRCC5314* é capaz de recuperar a diversidade da flora intestinal e aumentar o potencial de bactérias benéficas no tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

Marques *et al.*³¹ apresentaram os efeitos benéficos que existem no uso da intervenção probiótica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, sendo essa informação comprovada por mais de 96% dos estudos encontrados, os quais traziam em seu conteúdo um relato de redução da glicemia. Os autores apontaram que os estudos que fizeram uso das cepas *Lactobacillus*, sozinhos ou em conjunto com outros probióticos, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus* e *Lactococcus*, *Bacillus*, *Rhizopus*, *Leveduras*, *Akkermansia muciniphila* e *Clostridium butyricum*, tiveram uma consequente melhora nos parâmetros da diabetes mellitus tipo 2 após a realização do tratamento, como também o aumento de tolerância à glicose, de atividade antioxidante e a consequente melhora do processo inflamatório, bem como a redução da gliconeogênese e atraso na absorção de glicose.

Wen; Duffy³² trazem o consumo de bactérias probióticas, em especial as encontradas em produtos lácteos do tipo fermentado, como ferramenta capaz de melhorar a composição da microbiota intestinal, gerando, em consequência disso, uma alteração no metabolismo do hospedeiro que ingere esses alimentos. Os autores acrescentam ainda que

diversas doenças podem ter seu grau de inflamação reduzido a partir dessa estratégia, visto que, alimentos como os de origem láctea fermentados são capazes de fornecer bactérias lácteas à flora gastrointestinal, podendo modificá-la no intuito de inibir os processos inflamatórios encontrados.

Por fim, a revisão literária de Sun *et al.*³³ corrobora a de Marques *et al.*³¹ ao trazer em seus resultados a análise do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sob o uso de probióticos e sua potencial melhora na microbiota intestinal. No entanto, assim como em estudos anteriores, fazem-se necessário mais estudos e pesquisas para uma avaliação mais precisa a respeito do uso desses probióticos em pacientes com DM2.

CONCLUSÃO

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença de cunho metabólico que tem como um importante fator a proteção da microbiota intestinal, produzindo diversos metabólitos essenciais e trazendo benefícios para o manejo da doença. Dessa forma, pode-se concluir que o uso de probióticos fornece diversos benefícios antioxidantes, metabólicos e anti-inflamatórios para os indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2. Assim, esses probióticos atuam melhorando de forma eficiente os marcadores bioquímicos, como insulina, glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, além de reduzir a inflamação hepática, o acúmulo de gordura no fígado e atuar na melhora da ação das células beta-pancreáticas na produção de insulina. ademais, foi possível observar que os probióticos que demonstraram melhores resultados no controle dos parâmetros relacionados ao diabetes mellitus foram as diversas cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Em consequente, o uso dos probióticos também apresentou atuação na melhora da microbiota intestinal, perfil lipídico, da inflamação e oxidação no organismo dos indivíduos, ajudando a atingir um maior controle da doença e, dessa forma, melhorando a qualidade de vida e a saúde dos portadores de diabetes mellitus tipo 2. Porém, mesmo trazendo esses resultados promissores, faz-se necessário a realização de mais estudos comprobatórios da sua eficácia no manejo da doença, levando em consideração a individualidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1 International Diabetes Federation (IDF) IDF Diabetes Atlas: 8th Edition, International Diabetes Federation, Brussels. References. Scientific Research Publishing [Internet]. 2017. scirp.org. [acesso em 2023 fev 19]. Disponível em: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf.
- 2 Cuppari L. Nutrição clínica no adulto – Guia de medicina ambulatorial e hospitalar. UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. 4 ed. São Paulo: Manole, 2018.
- 3 Borges NA *et al.* Efeitos da suplementação com probióticos sobre o perfil da microbiota intestinal e inflamação de pacientes renais crônicos em hemodiálise. [Internet]. 2016. [acesso em 2023 fev 19]. Disponível em: https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/4621/TESE%20VERS%c3%83O%20FINAL_NATALIA%20BORGES%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- 4 Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK *et al.* Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. Bereswill S, editor. PLoS ONE [Internet]. 2010 [acesso em 2023 mar 19]; 5(2): e9085. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140211/>.
- 5 Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N. Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 2006 [acesso em 2023 jun 17]; 50: 239–49. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/yjg8YbM6k8KhCB6BWFQCBGy/abstract/?lang=pt&format=html>
- 6 Sociedade Brasileira de Diabetes (BR). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016 Classificação Etiológica p. 8-10. [Internet]. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015. [acesso em 2023 jun 17]. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2494325/mod_resource/content/2/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf.
- 7 Bertonhi, LG. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. [Internet]. 2018. [acesso em 2023 jun 17]. Disponível em: <https://unifafibe.com.br/revistasonline/arquivos/cienciasnutricionaisonline/sumario/62/18042018212025.pdf>.
- 8 Araújo LMB, Britto MM dos S, Porto da Cruz TR. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 2000. [acesso em 2023 mar 16]; 44(6):509–18. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/VVbkRYkksT6M5m6HkkNtFhd/?lang=pt>.
- 9 Bedani R, Rossi EA. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações sobre câncer de cólon. Revista Alimentos e Nutrição [Internet]. 2008 [acesso em 2023 mar 19]; 16(7): 19-25. Disponível em: https://www.sped.pt/images/sped/GE/GE_2009/1janfev2009/v16n1a03.pdf.

- 10 Silva LP da, Nörnberg JL. Prebióticos na nutrição de não ruminantes. *Cienc Rural* [Internet]. 2003 [acesso em 2023 jun 19]; 33(5): 983–90. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782003000500029>.
- 11 Almeida LB, Marinho CB, Souza C da S, Cheib VBP. Disbiose intestinal: [revisão]. *Rev bras nutr clín* [Internet]. 2009 [acesso em 2023 jun 17]; 58–65. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-600432>.
- 12 Varavallo MA, Thomé JN, Teshima E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. *Semina cienc biol saude* [Internet]. 2008 [acesso em 2023 jun 17]; 83–104. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-514305>.
- 13 Brandt KG, Sampaio MMSC, Miuki CJ. Importância da microflora intestinal. *Pediatria (São Paulo)* [Internet]. 2006 [acesso em 2023 jun 17]; 117–27. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-450873>.
- 14 Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal* [Internet]. 2014 [acesso em 2023 jun 16]; 13(1). Disponível em: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-13-60>.
- 15 Martins DC, Babtista C, Carrilho F. Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. [Internet]. 2018 [acesso em 2023 jun 25]; 13(2), 102–117. Disponível em: <https://www.spedmjournal.com/section.php?id=364>.
- 16 Novelle MG. Decoding the Role of Gut-Microbiome in the Food Addiction Paradigm. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 [acesso em 2023 jun 20]; 18(13): 6825. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8297196/>.
- 17 De Souza LHM *et al.* A influência dos fatores dietéticos na modulação da microbiota intestinal e controle do diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2: uma revisão da literatura. *Revista Científica FACS*. [Internet]. 2020 [acesso em 2023 jun 25]; 20(25): 56-64, 2020. Disponível em: <https://periodicos.univale.br/index.php/revcientfacs/article/view/308/262>.
- 18 Moreira APB. Influência da dieta na endotoxemia metabólica. *HU Revista*. 2014; [acesso em 2023 jun 20]; 40(3 e 4). Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2443/797>.
- 19 World Health Organization. Diabetes World Health Organisation. WHO; [Internet]. 2023 [acesso em 2023 jun 20]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- 20 Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunology and Cell Biology* [Internet]. 2000 [acesso em 2023 aug 19]; 78(1): 80–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10651933/>.

- 21 Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 2016 [acesso em 2023 aug 19]; 92(1087): 286–300. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/92/1087/286>.
- 22 Miraghajani M, Dehsoukhteh SS, Rafie N, Hamedani SG, Sabihi S, Ghiasvand R. Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2017 [acesso em 2023 aug 25]; 135(2): 169–78. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0311271216>.
- 23 Miranda BL *et al.* Efeito dos probióticos na prevenção e tratamento de câncer e Diabetes mellitus. *Research, Society and Development* [Internet]. 2021 [acesso em 2023 aug 25]; 10(5): e41910514932. Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14932>.
- 24 Stefe CA.; Alves MAR.; Ribeiro RL Probióticos, Prebióticos e Simbióticos – Artigo de Revisão. *Saúde e Ambiente em Revista*. [Internet]. 2008. [acesso em 2023 aug 25]; 3(1): 16-33. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/9khJ3qMb8VbyFPDycvHDK6b/?format=pdf&lang=pt>.
- 25 Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. [Internet]. 2005 [acesso em Dec]; 52(5): 546-53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/>
- 26 Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. [Internet]. Brasília: CNS, 2012. [acesso em 2023 aug 25]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
- 27 Wang Y, Dilidaxi D, Wu Y, Sailike J, Sun X, Nabi XH. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomed Pharmacother*. [Internet]. 2020 [acesso em May]; 125: 109914. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035395/>.
- 28 Kesika P, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Do Probiotics Improve the Health Status of Individuals with Diabetes Mellitus? A Review on Outcomes of Clinical Trials. *Ano* [acesso em 23 set 15]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950031/>.
- 29 Zhai L, Wu J, Lam YY, Kwan HY, Bian ZX, Wong HLX. Gut-Microbial Metabolites, Probiotics and Their Roles in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021. [acesso em 2023 set 15]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884651/>.
- 30 Nam Y *et al.* Heat-Killed *Lactiplantibacillus plantarum* LRCC5314 Mitigates the Effects of Stress-Related Type 2 Diabetes in Mice via Gut Microbiome Modulation. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. [Internet]. 2022 [acesso em 2023 set. 15]; 32(3): 324–332. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949748/>.
- 31 Marques AM *et al.* Preclinical relevance of probiotics in type 2 diabetes: A systematic review. *International Journal of Experimental Pathology* [Internet]. 2020. [acesso em 2023 set 15]; 101(3-40): 68–79. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32608551/>.

32 Wen L, Duffy, A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutrition*. [Internet]. 2017. [acesso em 2023 nov 10]; 147(7): 1468S-1475S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615382/>.

33 Sun Y *et al.* Effects of probiotics on glycemic control and intestinal dominant flora in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine*. [Internet]. 2020 [acesso em 2023 nov 11]; 99(46): e23039. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33181668/>.

APÊNDICES E ANEXOS

| | |
|---|---|
| A. Identificação | |
| Título do artigo: | |
| Título do periódico: | |
| Autores: | |
| Idioma: | |
| Ano de publicação: | |
| B. Tipo de publicação | |
| Publicação de nutrição: | |
| Publicação de outra área da saúde. Qual? | |
| 1. Tipo de publicação: | 1.1 Pesquisa <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras: |
| 2. Objetivo ou questão de investigação: | |
| 3. Amostra: | 3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra 3.2 Características Idade: Sexo: M () F () |
| 4. Resultados: | |
| C. Avaliação do rigor metodológico | |
| Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados): | |
| Identificação de limitações ou vieses: | |

Fonte: Adaptado de Souza et al. (2010).